

LONG-ACTING COLLUNARIUM

Patent Number: JP4026617
Publication date: 1992-01-29
Inventor(s): AIKAWA KATSUYOSHI; others: 03
Applicant(s):: TAISHO PHARMACEUT CO LTD
Requested Patent: ☐ JP4026617
Application Number: JP19900131872 19900522
Priority Number(s):
IPC Classification: A61K9/08 ; A61K9/12 ; A61K45/00 ; A61K47/32
EC Classification:
Equivalents: JP2841714B2

Abstract

PURPOSE: To obtain a collunarium easily sprayable with a sprayer and stably staying in the nasal cavity by compounding an active component and a polyvinyl acetal diethylamino acetate (AEA).

CONSTITUTION: An active component such as antihistaminic agent, anti-allergic agent, vasoconstrictor, secretion suppressing agent, enzymatic antiphlogistic agent and anti-inflammatory agent is compounded with AEA. The amount of AEA is 0.1-10wt.%, preferably 0.5-8wt.% based on the total drug preparation. The objective collunarium can be prepared by dissolving each component other than AEA in refined water, adding AEA to the solution and, as necessary, adjusting the pH preferably to 4.0-6.0. The AEA in the solution is gelatinized in the nasal cavity and attached to the nasal mucosa to improve the residence of the collunarium and to slowly release the active compound from the gel matrix.

Data supplied from the esp@cenet.database - I2

⑫ 公開特許公報(A)

平4-26617

⑤ Int. Cl.⁵A 61 K 9/08
9/12
45/00
47/32

識別記号

U
A E M
Z
F

庁内整理番号

7624-4C
7624-4C
8415-4C
7624-4C
7624-4C

⑬ 公開 平成4年(1992)1月29日

審査請求 未請求 請求項の数 1 (全4頁)

⑭ 発明の名称 持効性点鼻剤

⑯ 特 願 平2-131872

⑰ 出 願 平2(1990)5月22日

⑱ 発 明 者 相 川 勝 義 東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内
 ⑱ 発 明 者 宇 田 晴 美 東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内
 ⑱ 発 明 者 鈴 木 建 一 東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内
 ⑱ 発 明 者 吉 田 継 親 東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内
 ⑲ 出 願 人 大正製薬株式会社 東京都豊島区高田3丁目24番1号
 ⑳ 代 理 人 弁理士 北川 富造

明 細 書

1. 発明の名称

持効性点鼻剤

2. 特許請求の範囲

(1) 有効成分及びポリビニルアセタールジエチル
アミノアセテートを配合した点鼻剤。

3. 発明の詳細な説明

産業上の利用分野

本発明はポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート(以下、A E A と略称する。)を配合した点鼻剤に関し、更に詳しくは噴霧器から容易に噴霧でき、かつ鼻腔内の滞留性がよい点鼻剤に関する。

従来の技術及び発明が解決しようとする課題

近年花粉症患者の増加により、抗ヒスタミン剤を配合した、効果の持続する点鼻剤の需要が急速に高まっている。

点鼻剤は噴霧器などを使用して鼻腔内に投与す

る液剤である。従来の点鼻剤では鼻腔へ噴霧した後すぐに鼻孔から咽頭部へ流出する液だれ現象を起こしてしまうため不快感を生じ、また十分な効果が得られないという欠点があった。

しかしながら、この欠点を補うために増粘処理を行うと、今度は点鼻剤の粘度が高くなるために噴霧できなくなるか、あるいは噴霧できても粒子径が大きくなるために粒子が均一に広がらず、鼻腔入口で止まってしまうので、実用的でなくなるという問題を生じた。このため、点鼻剤の鼻腔内滞留性の改善は難しい課題であった。

本発明の目的はこのような状況の中で鼻腔内滞留性を改善し、効果が持続する点鼻剤を提供することにある。

課題を解決するための手段

本発明は有効成分及びA E A を配合した点鼻剤である。

本発明において、有効成分としては抗ヒスタミン剤又は抗アレルギー剤(例えばマレイン酸クロルフェニラミン、塩酸ジフェンヒドラジン、塩酸

イソチベンジル、クロモグリク酸ナトリウムなど)、血管収縮剤(塩酸テトラヒドロゾリン、塩酸ナファゾリン、塩酸フェニレフリン、塩酸フェニルプロパノールアミンなど)、分泌抑制剤(ペラドンナ総アルカロイドなど)、酵素消炎剤(塩化リゾチームなど)、抗炎症剤(グリチルリチン酸など)などを用いることができる。

本発明においてA E Aの配合量は配合成分によって変わるが、製剤全量に対して概ね0.1~10重量%、好ましくは0.5~8重量%である。A E Aの配合量が10重量%を超えるとA E Aが点鼻剤に溶解しにくくなり、また、0.1重量%より少なくなると鼻腔内滞留性の改善は見られなくなる。

本発明の点鼻剤にA E Aを溶解させるためには製剤のpHを6.5以下に調整する。ここで、製剤のpHは、鼻粘膜への刺激を考慮すると、pH 4.0~6.5であることが望ましい。

本発明の点鼻剤はA E A以外の各成分を精製水に溶解した後、A E Aを加え、必要によりpH調整剤を加えてpHを調整することにより製造する

- 3 -

ことができる。

発明の効果

本発明の点鼻剤は粘性はほとんどみられないので、スムーズに噴霧できる。ところが、溶液を噴霧すると、溶液中のA E Aは鼻腔内でゲル状にかわり、鼻腔内に付着するので鼻腔内滞留性は高くなる。従って、このゲルマトリックスから薬物が徐放化される。

実施例

以下、実施例及び試験例を示し、本発明を更に詳細に説明する。

実施例 1

マイレン酸クロルフェニラミン0.5重量%及び塩酸テトラヒドロゾリン0.1重量%を精製水に溶解した後、これにA E A 5重量%を加え、クエン酸緩衝液を用いてpH 4に調整し、点鼻剤を調製した。

実施例 2

マイレン酸クロルフェニラミン0.5重量%、塩酸テトラヒドロゾリン0.1重量%、リドカイン0.5

ことができる。

本発明の点鼻剤には有効成分及びA E Aの他、通常点鼻剤に用いられる物質、例えば局所麻酔剤(塩酸ジブカイン、リドカイン、塩酸リドカイン、塩酸プロカインなど)、殺菌剤(ヒビテン、塩酸デカリニウムクロライドなど)、副腎皮質ホルモン(酢酸ヒドロコルチゾンなど)、カフェイン類(カフェイン、無水カフェインなど)、増粘剤(ポリビニルピロリドン、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルアルコール、ポリアクリル酸ナトリウム、カルボキシビニルポリマーなど)、界面活性剤(ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステルなど)、等張化剤(グリセリンなど)、pH調整剤(クエン酸、クエン酸緩衝液、酒石酸、酒石酸緩衝液、塩酸など)、安定化剤(エチレンジアミン四酢酸塩など)、溶媒(精製水など)、抗生物質などを本発明の効果を損なわない範囲で配合する

- 4 -

重量%及びグリチルリチン酸ジカリウム0.3重量%を精製水に溶解した後、これにA E A 3重量%を加え、塩酸を用いてpH 5に調整し、点鼻剤を調製した。

実施例 3

マイレン酸クロルフェニラミン0.5重量%、塩酸ナファゾリン0.1重量%及び塩化ベンゼトニウム0.02重量%のグリセリン水溶液にヒドロキシプロピルセルロース3重量%を添加し、次にA E A 2重量%を加え、酒石酸緩衝液を用いてpH 4.5に調整し、点鼻剤を調製した。

実施例 4

マイレン酸クロルフェニラミン0.5重量%及び塩酸ナファゾリン0.1重量%、リドカイン0.5重量%及び塩化ベンゼトニウム0.02重量%を精製水に溶解した後、A E A 3重量%を加え、クエン酸緩衝液を用いてpH 4.5に調整し、点鼻剤を調製した。

- 5 -

- 6 -

試験例 1 (マレイン酸クロルフェニラミンの鼻腔内滞留性試験)

[試料の調製]

マイレン酸クロルフェニラミン 0.5 重量% 及び塩酸テトラヒドロゾリン 0.1 重量% を精製水に溶解した後、これに A E A を第 1 表に示した量 (0 ~ 10 重量%) を加え、クエン酸緩衝液を用いて pH 4 に調整し試料 1 ~ 6 を調製した。

[試験方法]

ウィスター系雄性ラット (7 週齢 ~ 10 週齢、体重 200 ~ 250 g) を 1 群 3 匹として用いた。ラットを麻酔後、頸部を切開し、気道及び食道を露出させた。ポリエチレンチューブを気道に挿入し、気道を確保した後、同径カニューレを食道から後鼻腔へ向かって挿入した (鼻腔カニューレ)。口腔と鼻腔を通じる鼻口蓋管を、試験液の漏れを防ぐために合成接着剤で閉じた。

各試料 25 μ l を鼻孔より投与し、一定時間後、鼻腔カニューレに連結させた定量ポンプで生理食塩水を後鼻腔から鼻腔へ向けて注入し鼻腔内を洗浄

し、鼻孔から流出した洗浄液を捕集した。洗浄液中のマイレン酸クロルフェニラミン量を高速液体クロマトグラフィーにより測定し、残存率を求め、マイレン酸クロルフェニラミンの滞留性を評価した。

この結果を第 1 表に示す。

第 1 表

試料	1	2	3	4	5	6
A E A 添加量 (重量%)	0	0.1	0.5	3	5	10
鼻腔内滞留性※	5	6	15	60	90	120

※マイレン酸クロルフェニラミン 10% 残存率までの時間 (分)

試験例 2

[試料の調製]

マイレン酸クロルフェニラミン 0.5 重量%、塩酸テトラヒドロゾリン 0.1 重量% 及びリドカイン 0.5 重量% を精製水に溶解した後、A E A を 3 重

- 7 -

量% 加え、クエン酸緩衝液を用いて pH 5 に調整し、試料 1 とした。また、試料 1 において A E A 3 重量% を加えないものも調製し、試料 2 とした。

[試験方法]

試験例 1 と同様な方法を用い、塩酸テトラヒドロゾリン及びリドカインの鼻腔内滞留性を調べた。

この結果を第 2 表に示す。

第 2 表

	塩酸テトラヒドロゾリン		リドカイン	
	試料 1	試料 2	試料 1	試料 2
鼻腔内滞留性※	120	15	90	5

※有効成分 (塩酸テトラヒドロゾリン又はリドカイン) 10% 残存率までの時間 (分)

- 8 -

試験例 3 (噴霧粒子径試験)

[試料の調製]

マイレン酸クロルフェニラミン 0.5 重量%、塩酸ナファゾリン 0.1 重量%、リドカイン 0.5 重量% 及び塩化ベンゼトニウム 0.02 重量% を精製水に溶解した後、A E A を 3 重量% 加え、クエン酸緩衝液を用いて pH 4.9 に調整し、試料 1 とした。また、試料 1 において A E A 3 重量% の代わりにヒドロキシプロピルセルロース 5 重量% を加えたものを調製し、試料 2 とし、試料 1 において A E A 3 重量% を加えないものも調製し、試料 3 とした。

[試験方法]

それぞれの試料を定量噴霧点鼻容器を用いて噴霧し、粒度分布測定装置によりその噴霧粒子径を測定した。

この結果を第 1 図に示す。

第 1 図より、試料 1 (A E A 3 重量% 配合) では試料 3 (A E A 無配合) と同レベルの噴霧粒度分布を示す。一方、試料 2 (ヒドロキシプロピル

- 9 -

- 10 -

セルロース 5 重量% 配合) は溶液の粘性が高いので、噴霧粒子径が大きく実用的でない。

4. 図面の簡単な説明

第 1 図は試験例 3 において調製した試料 1 ~ 3 の噴霧粒度分布図であり、縦軸は粒度分布を、横軸は噴霧粒子径を表す。

特許出願人 大正製薬株式会社

代理人 弁理士 北川 富造

- 11 -

第 1 図

